

## NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Redaktor działu: prof. dr hab. med. Krzysztof Narkiewicz

# Leczenie nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku

## Treatment of high blood pressure in the elderly

Sverre E. Kjeldsen<sup>1</sup>, Aud-E. Stenehjem<sup>1</sup>, Ingrid Os<sup>1</sup>, Thomas Hedner<sup>2</sup>, Gordon T. McInnes<sup>3</sup><sup>1</sup>Ullevaal University Hospital, Oslo, Norwegia<sup>2</sup>Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Szwecja<sup>3</sup>Western Infirmary, University of Glasgow, Glasgow, Wielka BrytaniaPrzedrukowano za zgodą z: *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management 2007*; 8: No. 29

### EPIDEMIOLOGIA

#### I PATOFIZJOLOGIA U OSÓB W PODESZŁYM WIEKU

Nadciśnienie tętnicze u osób w podeszłym wieku (> 65. rż.) jest coraz większym problemem obserwowanym w ochronie zdrowia [1]. Podwyższone ciśnienie tętnicze, zwłaszcza skurczowe, to znaczący czynnik ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i należy je intensywnie leczyć u chorych w podeszłym wieku (przynajmniej do 80. rż.). Nawet u pacjentów powyżej 80. roku życia nadciśnienie tętnicze jest głównym czynnikiem ryzyka i mimo że jego terapia zapobiega udarom mózgu i niewydolności serca, wciąż nie jest jasne, czy przyczynia się do wydłużenia życia\*. Odsetek osób z nadciśnieniem tętniczym w populacji w wieku 70 lat i więcej wynosi ponad 50% [2].

U większości starszych osób z nadciśnieniem tętniczym stwierdza się izolowane nadciśnienie skurczowe, definiowane jako ciśnienie skurczowe

o wartości przekraczającej 140 mm Hg oraz ciśnienie rozkurczowe o wartości niższej od 90 mm Hg [3, 4]. Nadciśnienie skurczowe jest znacznie groźniejszym czynnikiem ryzyka niż podwyższone ciśnienie rozkurczowe.

Upośledzona czynność baroreceptorów oraz obniżona wrażliwość układu sercowo-naczyniowego na katecholaminy przyczyniają się do zwiększenia podatności na naturalne lub wywołane lekami wahania ciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku.

#### DIAGNOSTYKA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I JEGO WPŁYW NA NARZĄDY WEWNĘTRZNE U PACJENTÓW W PODESZŁYM WIEKU

W przypadku osób starszych postawienie prawidłowej diagnozy może być problematyczne. U pacjentów w podeszłym wieku, u których mimo wysokich wartości ciśnienia tętniczego stwierdzono nieznaczne uszkodzenia naczyniowe w siatkówce i tętny — mimo odpowiedniego leczenia — odczuwają nasilone zaburzenia równowagi, można podejrzewać obecność pseudonadciśnienia. Jest to stan znacznej rozbieżności między rzeczywistym ciśnieniem wewnątrz tętniczym a ciśnieniem mierzonym za

pomocą mankietu, które jest fałszywie wysokie [5, 6].

Wyniki pomiarów ciśnienia tętniczego są znacznie bardziej zmienne u osób w podeszłym wieku i z tego względu na początku należy je przeprowadzać dużo częściej niż u chorych w populacji ogólnej. Pomiar powinno się wykonywać zarówno w pozycji siedzącej, jak i na stojąco, ponieważ u pacjentów z ciśnieniem skurczowym przekraczającym 160 mm Hg dość często (w ok. 30% przypadków) występuje obniżenie wartości ciśnienia nawet o ponad 20 mm Hg. W takiej sytuacji o sposobie terapii powinna decydować wartość ciśnienia tętniczego mierzonego na stojąco. Niepokojące objawy niepożądane, takie jak zaburzenia równowagi i zawroty głowy, mogą świadczyć o zbyt intensywnym leczeniu. Częstość klinicznie istotnych przypadków wtórnego nadciśnienia tętniczego jest niewielka (prawdopodobnie mieści się w zakresie 1–5%).

#### Ambulatoryjne i domowe pomiary ciśnienia tętniczego

Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego dokładnie wskazują, jak i kiedy stosować

#### Adres do korespondencji:

Prof. Sverre E. Kjeldsen  
Dept of Cardiology, Ullevaal University Hospital  
N-0407 Oslo, Norway  
e-mail: s.e.kjeldsen@medisin.uio.no

Copyright © by European Society of Hypertension  
Tłumaczenie: Agnieszka Syska  
Wydanie polskie: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.

wać ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia [7]. Uzyskany w ten sposób pomiar jest istotnym czynnikiem predykcyjnym dla chorób układu sercowo-naczyniowego, zarówno u osób w podeszłym wieku, jak i u chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, i nie zależy od pomiarów ciśnienia podczas wizyty pacjenta w gabinecie ani od innych czynników ryzyka [8, 9]. „Nadciśnienie białego fartucha”, czyli różnica między wartością ciśnienia zmierzonego w gabinecie lekarskim a jego wartością stwierdzoną w trakcie monitorowania ambulatoryjnego, może być znacznie wyraźniejsza u osób starszych [10]. Zjawisko odwrotne do „nadciśnienia białego fartucha” — wartość ciśnienia uzyskanego w trakcie pomiaru ambulatoryjnego wyższa od zmierzonego podczas wizyty w gabinecie — obserwuje się również u znacznej liczby starszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [11]. Jednak powtarzalność, a tym samym również kliniczna użyteczność „nadciśnienia białego fartucha” są kwestionowane [12].

U większości osób ciśnienie tętnicze jest niższe nocą. Nocny spadek ciśnienia jest coraz mniej zauważalny z wiekiem [12–14], a w 10. dekadzie życia zanika zupełnie [13].

Ilość danych dotyczących domowych pomiarów ciśnienia jest mała. W badaniu *Ohasama* stwierdzono, że ciśnienie zmierzone w takich warunkach ma znacznie większą wartość predykcyjną przy określaniu ryzyka zgonu i udaru mózgu niż przesiewowe badanie ciśnienia tętniczego [15]. Jednak fizyczne i intelektualne ograniczenia, które są bardziej zauważalne u osób w podeszłym wieku, mogą uniemożliwiać szersze zastosowanie domowego pomiaru [7].

## **CAŁKOWITE RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE I DECYZJA O WŁĄCZENIU FARMAKOTERAPII NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO U OSÓB STARSZYCH**

Zasady leczenia są podobne w całej populacji osób z nadciśnieniem tętniczym [16–20]. W celu oszacowania całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się stosowanie metod zaproponowanych w 2003 roku w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) [21]. Dane dotyczące leczenia pacjentów powyżej 80. roku życia są ograniczone ze względu na zagadnienia związane ze śmiertelnością w tej grupie [22]\*.

### **Badania kontrolowane z użyciem placebo**

Z opublikowanych w 2003 roku wytycznych ESH i ESC [21] dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego wynika, że randomizowane kontrolowane badania dość jednoznacznie przemawiają za tym, że taka terapia u starszych pacjentów obniża ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i wynikającą z nich śmiertelność, niezależnie od stwierdzonego nadciśnienia skurczowo-rozkurczowego czy izolowanego nadciśnienia skurczowego. Skuteczność tego rodzaju terapii u osób starszych [23–25] udowodniono w badaniach przeprowadzonych z zastosowaniem różnych klas leków, takich jak, diuretyki,  $\beta$ -adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) i antagoniści receptora angiotensyny. W przeprowadzonych badaniach [23, 26–28] dowie-

dziono, że leczenie chorych w podeszłym wieku, u których stwierdzono izolowane nadciśnienie skurczowe, powoduje korzystne efekty.

### **Badania porównawcze**

W pierwszym dużym badaniu porównawczym, obejmującym 58 000 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w którym porównywano leki nowej generacji ze starszymi środkami, nie wykazano żadnej różnicy w odniesieniu do pierwotnego punktu końcowego odnoszącego się do chorób układu sercowo-naczyniowego. Najważniejszym aspektem terapii okazało się obniżanie ciśnienia tętniczego za pomocą odpowiedniego połączenia dobrze tolerowanych leków [29–35].

W niektórych najnowszych badaniach porównawczych uczestniczyła populacja chorych w średnim wieku ponad 65 lat. W badaniu *Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE)* [35] wykazano, że stosowanie losartanu — antagonisty receptora angiotensyny — jest znacznie skuteczniejsze u pacjentów z przerostem lewej komory niż terapia z użyciem leku  $\beta$ -adrenolitycznego — atenololu. W ramach leczenia dodatkowego w obydwu grupach podawano również tiazyd. Skuteczność losartanu była szczególnie widoczna w 2 wyodrębnionych podgrupach — chorych na cukrzycę [36] oraz chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym [37]. Na podstawie wyników *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)* można stwierdzić, że antagonistą receptora angiotensyny — kandesartan powoduje zmniejszenie liczby udarów mózgu i obniżenie ciśnienia tętniczego [38]. W badaniu *Systolic hypertension in the elderly: long-term lacidipine treatment (SHELL)* [39]

nie dowiedziono żadnych różnic w działaniu antagonistów wapnia i diuretyków u pacjentów z izolowanym nadciśnieniem tętniczym. W badaniu *Valsartan Antihypertensive long-term Use Evaluation* (VALUE) [40] udowodniono, że antagonistą receptora angiotensyny — walsartan oraz antagonistą wapnia — amlodipina zmniejszają częstość pierwotnego sercowego punktu końcowego w takim samym stopniu, przy czym walsartan wykazywał gorszą skuteczność w obniżaniu ciśnienia tętniczego. Wyniki badania VALUE [41] wyraźnie sugerują, że, aby zapobiegać nowym przypadkom chorób układu sercowo-naczyniowego lub ich zaostrzeniu, ciśnienie tętnicze powinno być utrzymywane na poziomie poniżej 140/90 mm Hg przez 3–6 miesięcy. Wreszcie, wyniki uzyskane w badaniu *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial* (ASCOT) [42] wskazują, że leczenie za pomocą połączenia amlodipiny i inhibitora ACE — perindoprilu skuteczniej obniżało śmiertelność i częstość sercowo-naczyniowych punktów końcowych niż terapia oparta na połączeniu atenololu i bendroflumetiazydu. W ostatnim przypadku ciśnienie było jednak nieznacznie wyższe.

#### **Docelowa wartość ciśnienia tętniczego i skuteczność kwasu acetylosalicylowego oraz statyn jako terapii dodatkowej**

Celem badania *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) [43] była analiza związku między trzema docelowymi wartościami ciśnienia rozkurczowego (< 90 mm Hg, < 85 mm Hg lub < 80 mm Hg) i częstością incydentów sercowo-naczyniowych oraz śmiertelnością wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Celem było również zbadanie wpływu małej dawki

kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) (75 mg/d.) na częstość schorzeń układu sercowo-naczyniowego oraz liczbę zgonów. W ramach terapii podstawowej pacjentom podawano felodipinę w połączeniu z innymi lekami. Badanie HOT obejmowało znaczną grupę pacjentów w podeszłym wieku (> 65 rż.) [44]. Średnia wieku chorych (n = 5987) wynosiła 70,6 ± 3,9 roku; 54% badanych stanowiły kobiety. Wyjściowe ciśnienie tętnicze w momencie randomizacji wynosiło 175 ± 15 mm Hg/105 ± 4 mm Hg. Intensywne obniżanie ciśnienia przyczyniło się do zmniejszenia liczby incydentów sercowo-naczyniowych. Kwas acetylosalicylowy istotnie redukował częstość dużych incydentów sercowo-naczyniowych i korzystnie zmniejszał ryzyko zawału serca. Nie wpływał natomiast na częstość udaru mózgu lub krwawienia prowadzącego do śmierci. Poważne krwawienia niepowodujące zgonu były natomiast 2 razy częstsze. Podobnie skuteczność atorwastatyny u osób w podeszłym wieku była przynajmniej tak duża, jak u młodszych pacjentów uczestniczących w części badania ASCOT dotyczącej obniżania stężenia lipidów [45].

#### **LECZENIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO U PACJENTÓW W BARDZO ZAAWANSOWANYM WIEKU**

Do badania *Pilot Study for the Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET-PILOT) [46] włączono 1283 pacjentów powyżej 80. roku życia z ciśnieniem tętniczym utrzymującym się na poziomie 160–219 mm Hg/90–109 mm Hg. Metodą randomizacji uczestników badania przydzielono do jednej z 3 grup: poddanej leczeniu tiazydem, objętej leczeniem inhibito-

rem ACE oraz grupy, w której nie zastosowano żadnej terapii. Badanie przeprowadzono na terenie 10 państw europejskich. W ramach leczenia dodatkowego mógł być włączony diltiazem o przedłużonym uwalnianiu. Docelowe ciśnienie tętnicze wyznaczono na poziomie poniżej 150/80 mm Hg, a średni okres obserwacji wynosił 13 miesięcy. W grupach objętych łączonym intensywnym leczeniem odnotowano obniżenie liczby udarów mózgu o 53%, zaś śmiertelność zmniejszyła się o 43%. Jednak szacunki dotyczące całkowitej liczby zgonów wykazały wyższą śmiertelność w grupach poddanych intensywnemu leczeniu. Doniesienia wstępne potwierdziły konieczność przeprowadzenia głównej części badania HYVET, która trwa\*.

Istnieje jeszcze wiele niezbadanych zagadnień dotyczących diagnozy i terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów w bardzo podeszłym wieku (> 80 rż.). Trwające badanie powinno dostarczyć najnowszych danych, jednak mimo to leczenie nieskomplikowanego nadciśnienia w przypadku tych chorych wymaga dokładnej oceny klinicznej, uwzględniającej złożone, omówione wyżej, czynniki [47].

#### **PODSUMOWANIE**

Wyniki randomizowanego, kontrolowanego badania wyraźnie wskazują na znaczną skuteczność leczenia przeciwnadciśnieniowego w zakresie zmniejszenia liczby incydentów sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności u starszych pacjentów. Skuteczność terapii jest jednakowa w przypadku nadciśnienia skurczowo-rozkurczowego i izolowanego nadciśnienia skurczowego. Badania prowadzone w grupie starszych chorych zazwyczaj obejmują osoby od około 60. roku życia

wzwyż. Najnowsza metaanaliza randomizowanych badań dotyczących farmakoterapii nadciśnienia tętniczego u chorych w wieku powyżej 80 lat dowiodła, że częstość zarówno śmiertelnych, jak i nieprowadzących do zgonu incydentów sercowo-naczyniowych łącznie była niższa, ale całkowita śmiertelność nie zmieniła się\*. Większe randomizowane kontrolowane badania, w których porównywano leczenie przeciwnadciśnieniowe z podawaniem placebo lub brakiem terapii u chorych z nadciśnieniem skurczowo-rozkurczowym, dotyczyły diuretyków lub  $\beta$ -adrenolityków.

W badaniach nad izolowanym nadciśnieniem skurczowym leczenie pierwszego rzutu obejmowało diuretyk lub dihidropirydynowego antagonistę wapnia. We wszystkich wspomnianych badaniach skuteczność intensywnego leczenia była wyższa niż w grupach otrzymujących placebo lub niepoddanych terapii. Inne grupy leków analizowano wyłącznie w badaniach porównawczych. U starszych pacjentów wykazano skuteczność przynajmniej jednego przedstawiciela kilku grup leków, takich jak: diuretyki,  $\beta$ -adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny.

Włączenie leczenia przeciwnadciśnieniowego u starszych osób powinno się odbywać na ogólnie przyjętych zasadach. Wielu chorych jest obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, uszkodzeniem narządów oraz towarzyszącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, do obecności których należy dostosować wybór farmakoterapii. Ponadto wielu chorych wymaga 2 lub więcej leków w celu kontroli ciśnienia tętniczego, tym bardziej że często trudno jest obniżyć wartość ciśnienia skurczowego do poniżej 140 mm Hg.

\*W badaniu HYVET (*the Hypertension in the Very Elderly Trial*), które zostało przedstawione 31 marca 2008 roku podczas zjazdu *American College of Cardiology* w Chicago, wykazano znaczące korzyści terapii przeciwnadciśnieniowej u chorych po 80. roku życia (m.in. zmniejszenie śmiertelności ogólnej i chorobowości sercowo-naczyniowej) [Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. i wsp.; for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: online March 31].

## PIŚMIENICTWO

- Dyer A.R., Stamler J., Shekelle R.B., Schoenberger J.A., Farinero E. Hypertension in the elderly. *Med. Clin. North. Am.* 1997; 61: 513–529.
- Harris T., Cook E.F., Kannel W.B., Schatzkin A., Goldman L. Blood pressure experience and risk of cardiovascular disease in the elderly. *Hypertension* 1985; 7: 118–124.
- Vokonas P.S., Kannel W.B., Cupples L.A. Epidemiology and risk of hypertension in the elderly: the Framingham Study. *J. Hypertens.* 1988; 6 (supl.1): S3–S9.
- Chandhry S.I., Krumholz H.M., Foody J.M. Systolic hypertension in older persons. *JAMA* 2004; 292: 1074–1080.
- Zweifler A.J., Tariq Shahab S. Pseudohypertension: a new assessment. *J. Hypertens.* 1993; 11: 1–6.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group. Report of hypertension in the elderly. *Hypertension* 1994; 23: 275–285.
- O'Brien E., Asmar R., Beilin L. i wsp. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J. Hypertens.* 2003; 21 (5): 821–848.
- Bjorklund K., Lind L., Zethelius B., Berglund L., Lithell H. Prognostic significance of 24-h ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1691–1697.
- Staessen J., Lutgarde T., Fagard R. i wsp. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282 (6): 539–546.
- Winberg N., Hoegholm A., Christensen H.R. i wsp. 24-h ambulatory blood pressure in 352 normal Danish subjects, related to age and gender. *Am. J. Hypertens.* 1995; 8: 978–986.
- Wing L.M.H., Brown M.A., Beilin L.J., Ryan P., Reid C.M. Reverse white-coat hypertension in older hypertensives. *J. Hypertens.* 2002; 20: 636–644.
- Stenehjem A.E., Os I. Reproducibility of blood pressure variability, white-coat effect and dipping pattern in untreated, uncomplicated and newly diagnosed essential hypertension. *Blood Press.* 2004; 13: 214–224.
- Bertineri G., Grass G., Rossi P. i wsp. 24-hour blood pressure profile in centenarians. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1765–1769.
- O'Sullivan C., Duggan J., Atkins N., O'Brien E. Twenty-four ambulatory blood pressure in community-dwelling elderly men and women, aged 60–102 years. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1641–1647.
- Okhubo T., Asayama K., Kikuya M. i wsp. How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? Ten-year follow-up results from the Ohasama study. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1099–1104.
- Thijs L., Fagard R., Lijnen P. i wsp. A meta-analysis of outcome trials in elderly hypertensives. *J. Hypertens.* 1992; 10: 1103–1109.
- Ekblom T., Lindholm L.H., Odén A., Dahlöf B., Hansson L., Wester P.-O. A five-year prospective, observational study of the withdrawal of antihypertensive treatment in elderly people. *J. Int. Med.* 1994; 235: 581–588.
- Lund-Johansen P. Stopping antihypertensive drug therapy in the elderly people — a dangerous experiment? *J. Int. Med.* 1994; 235: 577–579.
- Lever A.F., Ramsay L.E. Treatment of hypertension in the elderly. *J. Hypertens.* 1995; 13: 571–579.
- Lindholm L.H., Johannesson M. Cost-benefit aspects of treatment of hypertension in the elderly. *Blood Press.* 1995; 4 (supl. 3): 11–14.
- Guidelines Committee. The 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
- Gueyffier F., Bulpitt C., Boissel J.P. i wsp. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999; 353: 793–796.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
- Dahlöf B., Lindholm L.H., Hansson L., Sherstén B., Ekblom T., Wester P.-O. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281–285.
- Thijs L., Fagard R., Lijnen P. i wsp. A meta-analysis of outcome trials in elderly hypertensives. *J. Hypertens.* 1992; 10: 1103–1109.
- Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. i wsp. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–764.

27. Liu L., Wang J.L., Gong L., Liu G., Staessen J.A., for the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1823–1829.
28. Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G. i wsp. risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865–872.
29. Kjeldsen S.E., Os I., Westheim A. INSIGHT and NORDIL. *Lancet* 2000; 356: 1229–1230.
30. Hansson L., Lindholm L.H., Ekborn T. i wsp. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751–1756.
31. Hansson L., Hedner T., Lund-Johanson P. i wsp. for the NORDIL Study Group. Randomized trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 366–372.
32. Kjeldsen S.E., Hedner T., Syvertsen J.O. i wsp. Influence of age, gender and blood pressure levels on the principal endpoints of the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1231–1237.
33. The INSIGHT Group. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GIITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–372.
34. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
35. Dahlöf B., Devreux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
36. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlöf B. i wsp. for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 358: 1004–1010.
37. Kjeldsen S.E., Dahlöf B., Devereux R.B. i wsp. for the LIFE Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy. A losartan intervention for endpoint reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288: 1491–1498.
38. Lithell H., Hansson L., Skoog I. i wsp. for the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J. Hypertens.* 2003; 21: 875–886.
39. Malacco E., Mancia G., Rapelli A., Menottis A., Zuccaro M.S., Coppini A. Treatment of isolated systolic hypertension. The SHELL Study results. *Blood Press.* 2003; 12: 160–167.
40. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. i wsp. Cardiac events, stroke and mortality in high-risk hypertensives treated with valsartan or amlodipine: main outcomes of the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
41. Weber M., Julius S., Kjeldsen S.E. i wsp. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049–2051.
42. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
43. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
44. Kjeldsen S.E., Kolloch R.E., Leonetti G. i wsp. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT study. *J. Hypertens.* 2000; 18: 629–642.
45. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. i wsp., for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
46. Bulpitt C.J., Beckett N.S., Cooke J. i wsp. Results of the pilot study for the hypertension in the very elderly trial (HYVET-PILOT). *J. Hypertens.* 2003; 21 (12): 2249–2250.
47. Kjeldsen S.E., Os I. Hypertension in very old people. *J. Hypertens.* 2003; 21: 2249–2250.